**Гомоцистеин в акушерской патологии.**

 **О.В.Денисова**

|  |
| --- |
|  |

**Введение**

Гомоцистеин является продуктом превращения метионина, одной из восьми незаменимых аминокислот. Из гомоцистеина в дальнейшем может образовываться другая аминокислота, цистеин, не входящая в число незаменимых аминокислот.

Избыток накапливающегося в организме гомоцистеина может обратно превращаться в метионин. Кофакторами ферментов метаболических путей метионина в организме выступают витамины, самыми важными из которых являются фолиевая кислота, пиридоксин (витамин B6), цианокобаламин (витамин B12) и рибофлавин (витамин B1).

Гомоцистеин не является структурным элементом белков, а потому не поступает в организм с пищей. В физиологических условиях единственным источником гомоцистеина в организме является превращение метионина.

Гомоцистеин обладает выраженным токсическим действием на клетку. Для защиты клетки от повреждающего действия гомоцистеина существуют специальные механизмы выведения его из клетки в кровь. Поэтому, в случае появления избытка гомоцистеина в организме, он начинает накапливаться в крови, и основным местом повреждающего действия этого вещества становится внутренняя поверхность сосудов.

Для превращения избытка гомоцистеина в метионин нужны высокие концентрации активной формы фолиевой кислоты (5-метилтетрагидрофолата). Основным ферментом, обеспечивающим превращение фолиевой кислоты в ее активную форму, является 5,10 метилентетрагидрофолат-редуктаза (MTHFR). Снижение активности этого фермента — одна из важных причин накопления гомоцистеина в организме. (рис. 1)

|  |
| --- |
| http://www.cironline.ru/images/articles/pregnancy/32.1.gif |
| Рис. 1 Обратите внимание на то, что гомоцистеин может образовываться только из метионина. Гомоцистеин может превращаться либо в цистатионин, который в дальнейшем используется для синтеза цистеина, либо в метионин. На всех ключевых этапах метаболизма метионина и гомоцистеина важную роль играют витамины. Красным цветом обозначен цикл превращения метионина, зеленым — цикл превращения фолиевой кислоты. MTHFR — 5,10 метилентетрагидрофолат-редуктаза.Метионин, гомоцистеин и фолиевая кислота являются аминокислотами. Аминокислоты являются важнейшими субстратами метаболизма азота в организме. От аминокислот берут начало белки, ферменты, пуриновые и пиримидиновые основания (и нуклеиновые кислоты), пиррольные производные (порфирины), биологически активные соединения пептидной природы (гормоны), а также ряд других соединений. При необходимости аминокислоты могут служить источником энергии, главным образом за счет окисления их углеродного скелета.В живых организмах аминокислоты образуют пул, величина которого во взрослом состоянии остается в физиологических условиях постоянной. Она соответствует разнице между поступлением аминокислот извне или иногда из эндогенных источников, и расходом аминокислот, служащих субстратами в анаболических и катаболических процессах. Живые организмы не запасают аминокислоты и белки впрок, поэтому необходимое количество азота (лучше в форме аминокислот) должно поступать с пищей. Во взрослом организме в физиологических условиях количество поступающего и выводящегося азота одинаково (азотное равновесие).Аминокислоты из экзогенных источников (из пищи) всасываются в пищеварительном тракте и переносятся кровью в печень и другие ткани и органы, где они далее используются. Кроме того, источником аминокислот (эндогенный источник) могут служить тканевые белки организма, которые постоянно подвергаются метаболизму с освобождением входящих в них аминокислот. Эти аминокислоты используются для синтеза новых белков лишь в малой степени, однако эндогенные источники очень важны, поскольку они обеспечивают около двух третей всего пула аминокислот, и только одна треть аминокислот поступает из пищи.Незаменимые аминокислоты - это те аминокислоты, которые не могут синтезироваться данным организмом. Для человека это валин, лейцин, изолейцин, лизин, метионин, треонин, фенилаланин, триптофан и, в определенных условиях, также аргинин и гистидин. |

**История вопроса**

В 1932 г. De Vigneaud открыл гомоцистеин как продукт деметилирования метионина. Через несколько лет был открыт и второй путь метаболизма гомоцистеина — транссульфурация. В 1962 г. был открыт синдром гомоцитеинурии (гомоцистеин в моче), связанный с дефицитом фермента цистатионин синтазы. При данном заболевании отмечаются умственная отсталость, деформации костей, смещение хрусталика, прогрессирующие сердечно-сосудистые заболевания и очень высокая частота тромбоэмболии. Kilmer McCully углубленно изучал больных с высокими уровнями гомоцистеина в крови и обнаружил связь гипергомоцистеинемии с развитием тяжелых сосудистых заболеваний. Эти исследования послужили основой предложенной им в 1975 г. гомоцистеиновой теории атеросклероза. Он был убежден, что существует связь между уровнем гомоцистеина, витаминной недостаточностью и заболеваниями сердца.

Исследования последних 15 лет подтвердили и углубили гомоцистеиновую теорию развития сосудистых нарушений. Ежегодно появляются десятки публикаций, посвященных разным сторонам этой проблемы. Однако, к сожалению, в настоящее время только немногие лаборатории могут определять уровень гомоцистеина в крови.

**Причины повышения уровня гомоцистеина в крови**

В течение жизни уровень гомоцистеина в крови постепенно повышается. До периода полового созревания уровни гомоцистеина у мальчиков и девочек примерно одинаковы (около 5 мкмоль/л). В период полового созревание уровень гомоцистеина повышается до 6-7 мкмоль/л, у мальчиков это повышение более выражено, чем у девочек.

У взрослых уровень гомоцистеина колеблется в районе 10-11 мкмоль/мл, у мужчин этот показатель обычно выше, чем у женщин. С возрастом уровень гомоцистеина постепенно возрастает, причем у женщин скорость этого нарастание выше, чем у мужчин. Постепенное нарастание уровня гомоцистеина с возрастом объясняют снижением функции почек, а более высокие уровни гомоцистеина у мужчин — большей мышечной массой.

Во время беременности в норме уровень гомоцистеина имеет тенденцию к снижению. Это снижение происходит обычно на границе первого и второго триместров беременности, и затем остается относительно стабильным. Нормальные уровни гомоцистеина восстанавливаются через 2-4 дня после родов. Считается, что снижение уровня гомоцистеина при беременности благоприятстствует плацентарному кровообращению. Уровень гомоцистеина в крови обратно пропорционален массе плода и новорожденного.

Уровень гомоцистеина в крови может повышаться по многим причинам. Одним из факторов является повышенное поступление метионина с пищей. Поэтому во время беременности дополнительное назначение метионина в таблетках, до сих пор практикуемое некоторыми врачами, следует проводить с осторожностью и под контролем уровня гомоцистеина. Самыми частыми причинами повышения уровня гомоцистеина являются витаминодефицитные состояния. Особенно чувствителен организм к недостатку фолиевой кислоты и витаминов B6, B12 и B1. Предполагается, что повышенную склонность к гипергомоцистеинемиии имеют курящие. Потребление больших количеств кофе является одним из самых мощных факторов, способствующих повышению уровня гомоцистеина в крови. У лиц, выпивающих более 6 чашек кофе в день, уровень гомоцистеина на 2-3 мкмоль/л выше, чем у не пьющих кофе. Предполагается, что негативное действие кофеина на уровень гомоцистеина связано с изменением функции почек. Уровень гомоцистеина часто повышается при сидячем образе жизни. Умеренные физические нагрузки способствуют снижению уровня гомоцистеина при гипергомоцистеинемии. Потребление небольших количеств алкоголя может снижать уровень гомоцистеина, а большие количества спиртного способствуют росту гомоцистеина в крови.

На уровень гомоцистеина влияет прием целого ряда лекарств. Механизм их действия может быть связан с влиянием на действие витаминов, на продукцию гомоцистеина, на функцию почек, и на уровень гормонов. Особенное значение имеют метотрексат (антагонист фолиевой кислоты, часто применяется для лечения псориаза), противосудорожные препараты (фенитоин и др., опустошают запасы фолиевой кислоты в печени), закись азота (препарат, использующийся при наркозе и при обезболивании родов, инактивирует витамин B12), метформин (препарат, использующийся для лечения сахарного диабета и синдрома поликистозных яичников) и антагонисты H2-рецепторов (влияют на всасывание витамина B12), эуфиллин (подавляет активность витамина B6, часто применяется в акушерских стационарах для лечения гестозов). На уровень гомоцистеина может неблагоприятно влиять прием гормональных контрацептивов, но это бывает не всегда.

Еще одним фактором, способствующим повышению уровня гомоцистеина, являются некоторые сопутствующие заболевания. Самыми важными из них являются витаминодефицитные состояния и почечная недостаточность. Заболевания щитовидной железы, сахарный диабет, псориаз и лейкозы могут способствовать значительному росту уровня гомоцистеина в крови.

Одной из главных причин витаминодефицитных состояний, приводящих к гипергомоцистеинемии, являются заболевания желудочно-кишечного тракта, соопровождающиеся нарушением всасывания витаминов (синдром мальабсорбции). Это объясняет более высокую частоту сосудистых осложнений при наличии хронических заболеваний ЖКТ, а также то, что при B12-витаминодефиците частой причиной смерти служит не анемия, а инсульты и инфаркты.

Одним из важных факторов, способствующих росту гомоцистеина в крови является наследственная предрасположенность. Наиболее изученным является дефект фермента 5,10 метилентетрагидрофолат-редуктазы (MTHFR). MTHFR обеспечивает превращение 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метил-тетрагидрофолат, являющийся главной циркулирующей в организме формой фолиевой кислоты. В свою очередь, фолиевая кислота используется во многих биохимических путях, включая метилирование гомоцистеина и других веществ и синтез нуклеотидов. Ген MTHFR находится на первой хромосоме в локусе 1p36.3. Существует несколько аллельных вариантов этого фермента, вызывающих тяжелую недостаточность MTHFR, но большинство из этих вариантов очень редки. Практическое значение имеют два аллеля: термолабильный аллель C677T и аллель A1298C (иногда обозначается как C1298A). Аллель С677Т является результатом точечной мутации, при которой в позиции 677 аланин заменен на валин. При этом нормальный генотип обозначается как СС (на обеих хромосомах нормальные варианты гена), гетерозиготный — как СТ (носительство, на одной хромосоме — нормальный ген, а на другой — мутантный), гомозиготный по мутантному гену генотип — как TT (на обеих хромосомах мутантный ген). В настоящее время ДНК-диагностика мутации C677T проводится в некоторых медицинских центрах Москвы. Особенности данной мутации представлены на рис. 2.

|  |
| --- |
| http://www.cironline.ru/images/articles/pregnancy/32.2.gif |
| Рис. 2 C677T-полиморфизм 5,10 метилентетрагидрофолат-редуктазы (MTHFR) влияет на распределение соединений фолиевой кислоты (выделены зеленым цветом), используемых для синтеза ДНК и РНК, и 5-метилтетрагидрофолата, необходимого для реметилирования гомоцистеина (Hсy), а значит — для синтеза белка. Секторная диаграмма показывает распределение генотипов, типичное для европейских популяций, а размеры стрелок показывают относительную ферментную активность MTHFR.Сокращения: AdoMet, S-аденозилметионин; CHOTHF, формилтетрагидрофолат; CHTHF, метенилтетрагидрофолат; CH2THF, 5,10-метилентетрагидрофолат; CH3DNA, метилированная ДНК; CH3THF, 5-метилтетрагидрофолат; DHF, дигидрофолат; dTMP, диокситимидин-5’-монофосфат;dUMP, деоксиуридин-5’-монофосфат; FAD, флавинадениндинуклеотид; Hcy, гомоцистеин; Met, метионин; THF, тетрагидрофолат; protein, белок; DNA, ДНК; RNA, РНК; purines, пуриновые основания. CC и TT — гомозиготные генотипы, CT — гетерозиготный генотип.При снижении активности фермента, 5-метилтетрагидрофолата может не хватать для эффективного перевода гомоцистеина в метионин, и гомоцистеин начинает накапливаться в организме.  |

**Таблица 1. Частые причины различных степеней гипергомоцистеинемии**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Уровень гомоцистеина | Частота1 | Частые причины1 |
| Умеренное повышение (15-30 мкмоль/л) | 10% | Нездоровый образ жизни, включая плохое и несбалансированное питаниеПолиморфизм MTHFR в сочетании с низким фолатным статусом (S-фолат на нижней границе нормы)Недостаток фолиевой кислотыУмеренный дефицит витамина B12Почечная недостаточностьГиперпролиферативные нарушенияПрием лекарств |
| Повышение средней степени тяжести (30-100 мкмоль/л) | <1% | Полиморфизм MTHFR в сочетании с дефицитом фолиевой кислотыУмеренный дефицит витамина B12Тяжелый дефицит фолиевой кислотыТяжелая почечная недостаточность  |
| Повышение тяжелой степени (>100 мкмоль/л) | 0,02% | Тяжелый дефицит витамина B12Дефицит CBS (гомозиготная форма) |

1Данные о причинах гомоцистеинемии и ее частоте даны на основании европейских исследований. Эти данные могут значительно варьировать в разных популяциях. По нашим данным, частота умеренной гипергомоцистеинемии в Москве значительно превышает среднеевропейские цифры. Умеренное повышение гомоцистеина у москвичек часто определяется даже на фоне приема больших доз витаминов, что может быть связано с высокой частотой нарушений усвоения витаминов в желудке и кишечнике.
Сокращения: CBS — цистатионин-бета-синтаза

**Гипергомоцистеинемия и патология беременности**

Гипергомоцистеинемия приводит к повреждению и активации эндотелиальных клеток (клеток выстилки кровеносных сосудов), что значительно повышает риск развития тромбозов. Не все детали механизма патологического действия гипергомоцистеинемии до конца изучены, но многое уже известно.

Тромбогенное действие гомоцистеина может быть связано с повреждением клеток эндотелия, неспецифическим ингибированием синтеза простациклина, активацией фактора V, торможением активации протеина C, даун-регуляцией экспрессии тромбомодулина, блокадой связывания тканевого активатора плазминогена эндотелиальными клетками. Кроме того, высокие уровни гомоцистеина усиливают агрегацию тромбоцитов вследствие снижения синтеза эндотелием релаксирующего фактора и NO, индукции тканевого фактора и стимуляции пролиферации гладкомышечных клеток.

Микротромбообразование и нарушения микроциркуляции приводят к целому ряду акушерских осложнений. Нарушение плацентации и фетоплацентарного кровообращения могут быть причиной репродуктивной недостаточности: невынашивания беременности и бесплодия в результате дефектов имплантации зародыша. На более поздних стадиях беременности гипергомоцистеинемия является причиной развития хронической фетоплацентарной недостаточности и хронической внутриутробной гипоксии плода. Это приводит к рождению детей с низкой массой тела и снижению функциональных резервов всех жизнеобеспечивающих систем новорожденного и развития целого ряда осложнений периода новорожденности.

Гипергомоцистеинемия может быть одной из причин развития генерализованной микроангиопатии во второй половине беременности, проявляющейся в виде позднего токсикоза (гестоза): нефропатии, преэкламсии и экламсии. Для гипергомоцистеинемии характерно развитие тяжелых, часто неуправляемых состояний, которые могут приводить к досрочному прерыванию беременности по медицинским показаниям. Рождение незрелого недоношенного ребенка в таких случаях сопровождается высокой детской летальностью и большим процентом неонатальных осложнений.

Гомоцистеин свободно переходит через плаценту и может оказывать тератогенное и фетотоксическое действие. Было доказано, что гипергомоцистеинемия является одной из причин анэнцефалии и незаращения костномозгового канала (**spina bifida**). Аненцефалия приводит к стопроцентной летальности, а **spina bifida** — к развитию серьезных неврологических проблем у ребенка, включая моторный паралич, пожизненную инвалидность и преждевременную смерть. Нельзя исключить прямое токсическое действие избыточного уровня гомоцистеина на нервную систему плода.

Гипергомоцистеинемия может быть не только причиной, но и спутником акушерских осложнений. Предполагается, что в некоторых случаях проблемы могут быть связаны не только с высоким уровнем гомоцистеина, но и с теми состояниями, которые являются причиной развития гипергомоцистеинемии (витаминодефицитные состояния, сопутствующие заболевания и т. д.)

Следует помнить, что гипергомоцистеинемия может сопровождаться развитием вторичных аутоиммунных реакций и в настоящее время рассматривается как одна из причин антифосфолипидного синдрома. Аутоиммунные факторы могут мешать нормальному развитию беременности и после устранения высокого уровня гомоцистеина.

**Диагностика гипергомоцистеинемии**

Для диагностики гипергомоцистеинемии проводится определение уровня гомоцистеина в крови. Для дифференциальной диагностики различных форм гомоцистеинемии иногда используются нагрузочные пробы с метионином (определение уровня гомоцистеина натощак и после нагрузки метионином).

Для выяснения причин гипергомоцистеинемии проводится ДНК-диагностика наследственных дефектов ферментов, участвующих в обмене метионина и фолиевой кислоты, в частности, MTHFR, и определение уровня витаминов B6, B12, B1 и фолиевой кислоты в крови.

При обнаружении высокого уровня гомоцистеина в крови рекомендуется проведение тестов, позволяющих исключить дополнительные факторы риска развития сосудистых и акушерских осложнений. Мы рекомендуем проведение гемостазиограммы, анализа крови на волчаночный антикоагулянт, анализа на антифосфолипидные и анти-ДНК-антитела, антитела к щитовидной железе, антитела к фактору роста нервов и анализ крови на наследственные дефекты гемостаза (лейденскую мутацию и наследственные дефекты протромбина). По показаниям могут быть назначены и другие анализы.

**Показания к анализу крови на гомоцистеин**

Учитывая серьезность возможных последствий гипергомоцистеинемии, Центр иммунологии и репродукции рекомендует проверять уровень гомоцистеина всем женщинам, готовящимся к беременности. В обязательном порядке следует проверять уровень гомоцистеина у пациенток с бывшими ранее акушерскими осложнениями и у женщин, у родственников которых были инсульты, инфаркты и тромбозы в возрасте до 45-50 лет.

**Лечение гипергомоцистеинемии**

При обнаружении гипергомоцистеинемии проводится специально подобранная терапия высокими дозами фолиевой кислоты и витаминов группы B (В6, B12, B1). Учитывая то, что во многих случаях витаминодефицитное состояние бывает связано с нарушением всасывания витаминов в желудочно-кишечном тракте, лечение, как правило начинают с внутримышечного введения витаминов группы B. После снижения уровня гомоцистеина до нормы (5—15 мкг/мл) назначаются поддерживающие дозы витаминов **per os**.

Во время беременности может быть показано проведение антиагрегантной терапии (малые дозы аспирина, выступающего в данном случае в качестве своеобразного витамина беременности, малых доз препаратов гепаринового ряда). При наличии антифосфолипидного синдрома может быть назначено дополнительное лечение.

Гипергомоцистеинемия — патологическое состояние, своевременная диагностика которого в подавляющем большинстве случаев позволяет назначить простое, безопасное и эффективное лечение, в десятки раз снижающее риск осложнений у матери и ребенка.